

Porous, spongy formed bodies which are soluble in body fluids and secretions - contg. hydrolytically degraded gelatin opt. with collagen hydrolysate(s), softeners, surfactants, etc. useful for admin. of pharmaceutical and cosmetic agents

Publication number: DE4119140 (A1)

Publication date: 1992-12-17

Inventor(s): BEUTLER ROLF D DIPL CHEM DR [DE]; EBINGER JUERGEN DIPL ING [DE]; KIMMEL URSULA DR [DE]; NUERNBERG EBERHARD PROF DIPL C [DE]; MOSSHAMMER PETRA [DE]

Applicant(s): MERZ & CO GMBH & CO [DE]

Classification:

- international: A61K8/02; A61K8/65; A61K9/00; A61K9/12; A61Q11/00;
A61K8/02; A61K8/30; A61K9/00; A61K9/12; A61Q11/00;
(IPC1-7): A61K9/02; A61L15/32

- European: A61K8/02C; A61K8/65; A61K9/00M8; A61K9/12B; A61Q11/00

Application number: DE19914119140 19910611

Priority number(s): DE19914119140 19910611

Also published as:

DE4119140 (C2)

Cited documents:

DE2843963 (C2)

DE1105112 (B)

DE3522626 (A1)

DE2517452 (A1)

DE2348685 (A1)

[more >>](#)

Abstract of DE 4119140 (A1)

Bodies (I) comprise: (a) hydrolytically degraded gelatins (II) or a mixt. of non-hydrolytically degraded gelatins (III) and one or more collagen hydrolysates (IV) and opt. (b) softeners, surfactants, conventional auxiliaries and active agents or medicaments. USE/ADVANTAGE - (I) can be used for admin. of pharmaceutical or cosmetic active agents, e.g., local anaesthetics, disinfectants, antiseptics, wound-treatment agents, antibiotics, chemotherapeutic agents, hormones, vitamins or as haemostyptic agents. As (I) are soluble they are more user-friendly when applied vaginally or rectally and do not cause e.g. toxic shock syndrome. They have good tolerability to skin and mucous membranes and can be easily prepd. They may also be used for extracorporeal, oral or peroral admin. of agents.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 41 19 140 A 1**

(51) Int. Cl. 5:
A 61 L 15/32
A 61 K 9/02

(21) Aktenzeichen: P 41 19 140.4
(22) Anmeldetag: 11. 6. 91
(43) Offenlegungstag: 17. 12. 92

DE 41 19 140 A 1

(71) Anmelder:
Merz + Co GmbH & Co, 6000 Frankfurt, DE

(74) Vertreter:
Wolff, H., Dipl.-Chem. Dr.jur.; Beil, H., Dr.jur.,
Rechtsanwälte, 6230 Frankfurt

(72) Erfinder:
Beutler, Rolf D., Dipl.-Chem. Dr., 6128 Höchst, DE;
Ebinger, Jürgen, Dipl.-Ing., 6274 Hünstetten, DE;
Kimmel, Ursula, Dr., 6500 Mainz, DE; Nürnberg,
Eberhard, Prof. Dipl.-Chem. Dr., 8525 Uttenreuth, DE;
Moßhammer, Petra, 8500 Nürnberg, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Poröser, in Körperflüssigkeiten und Sekreten löslicher, spongoider Formkörper, dessen Herstellung und Verwendung
 (57) Die vorliegende Erfindung betrifft einen porösen, in Körperflüssigkeiten und Sekreten gut löslichen Formkörper, seine Herstellung sowie seine Verwendung für medizinische und kosmetische Zwecke.
 Insbesondere eignet sich der spongoide Formkörper als Trägersystem für Wirkstoffe für die intravaginale, Intrarektale und perorale Applikation.

DE 41 19 140 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft einen porösen, in Körperflüssigkeiten und Sekreten gut löslichen Formkörper, seine Herstellung sowie seine Verwendung für medizinische und kosmetische Zwecke.

5 Schwammartige Formkörper, hergestellt aus Eiweißprodukten sind bekannt. So offenbaren die EP-A 01 83 136, DD-63 121 und die US-A 45 30 905 Gelatine und Kollagenschwämme, deren Ausgangsmaterial durch bifunktionelle Reagenzien wie Formaldehyd, Glutaraldehyd oder Hexamethylendiisocyanat quervernetzt ist. Der so hergestellte Schwamm ist damit unlöslich in Wasser.

10 Die EP-A 00 44 624 beschreibt einen lyophilisierten schwammartigen Formkörper für kosmetische und medizinische Anwendungen, der als zwingende Bestandteile Gelatine, Pektin und Natriumcarboxymethylcellulose enthält. Durch Quervernetzung kann die Löslichkeit des Produktes verringert werden.

15 Die Applikation solcher unlöslicher Schwämme kann jedoch mit erheblichen Nachteilen und auch Risiken verbunden sein. Betrachtet man etwa die Anwendung in Vagina und Rektum, so stellt sich die Unlöslichkeit der Formkörper und damit die Notwendigkeit einer Entfernung nach der Behandlung nicht nur als ungünstig hinsichtlich der Anwendungsfreundlichkeit und damit der Verträglichkeit dar. Vielmehr ist auch die Tatsache zu berücksichtigen, daß in einem Schwamm, der über die Anwendungsdauer intakt bleibt, gegebenenfalls erheblich mehr Wirkstoff eingearbeitet werden muß, um die erforderliche Konzentration am Wirkort zu gewährleisten. Damit kommt es zu einer stärkeren Arzneistoffbelastung des Organismus.

20 Ferner besteht bei einem zu langen Verbleib eines unlöslichen Schwammes in der Vagina die Gefahr eines Toxic-Shock-Syndroms, wie es auch schon im Zusammenhang mit der Tampon-Benutzung beobachtet wurde (vgl. G.Faich, K.Pearson, D.Fleming, S.Sobel, Ch.Anello, Toxic shock syndrom and the vaginal contraceptive sponge, JAMA 255/2:216 – 218 (1986); A.L. Rheingold, Toxic shock syndrom and the contraceptive sponge, JAMA 255/2 242 – 43 (1986)). Dabei wird vermutet, daß durch vaginale Okklusion das Staphylokokken-Wachstum begünstigt wird. Durch an das Trägermaterial gebundenes Magnesium wird die Toxin-Produktion erhöht, und Mikroulzerationen begünstigen eine Resorption der Toxine des Erregers.

25 Um diese Nachteile zu vermeiden, wurden daher besser lösliche spongoide Formkörper entwickelt. So beschreibt die DE-PS 35 22 626 einen Kollagenschwamm, welcher eine Denaturierungstemperatur von mindestens 37°C aufweist, unvernetzt ist und eine Dichte von 15 bis 35 mg/cm³ hat. Zu seiner Herstellung müssen folgende Verfahrensschritte eingehalten werden:

30 1. Füllung des Kollagens aus einer Lösung mittels Neutralsalz.
 2. Erneutes Lösen auf einen niedrigeren Kollagengehalt.
 3. Schockgefrierung der erhaltenen salzhaltigen Zwischenphase unter Verhinderung der Ausbildung mit dem bloßen Auge erkennbarer Eiskristalle.
 35 4. Weitere Abkühlung auf –25 bis –45°C bis zur Ausbildung von Fasern oder Fibrillen der Kollagenphase.
 5. Gefriertrocknung.

Derartige Produkte können pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe enthalten.

40 Wenngleich aus derartigen Produkten klare Lösungen gewonnen werden können, so ist doch die Lösungsgeschwindigkeit für bestimmte Anwendungsbereiche unbefriedigend. Auch ist die Viskosität der resultierenden Lösungen relativ hoch, was ebenfalls für bestimmte Anwendungen ungünstig sein kann.

Darüber hinaus ist das Verfahren über fünf Schritte, bei denen zum Teil sehr niedrige Temperaturen angewendet werden müssen, sehr arbeitsintensiv.

Aufgabe vorliegender Erfindung ist es daher, spongoide Formkörper bereitzustellen, die sich durch eine hohe 45 bzw. steuerbare Lösungsgeschwindigkeit und eine relativ geringe bzw. steuerbare Viskosität der resultierenden Lösung auszeichnen. Ferner soll das Ausgangsprodukt eine hinreichend mechanische Festigkeit aufweisen. Eine weitere Forderung besteht in einer möglichst einfachen und wirtschaftlichen sowie gut reproduzierbaren Herstellungsweise unter Einsatz leicht zugänglicher Rohstoffe.

50 Der Formkörper soll dabei eine gute Verträglichkeit auf der Haut und Schleimhaut, eine relativ geringe Dichte aufweisen und mit pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen kompatibel sein, d. h. als Trägersystem verwendet werden können.

Diese Aufgabe wird erfahrungsgemäß dadurch gelöst, daß der Formkörper aus einer hydrolytisch abgebauten Gelatine oder einem Gemisch von nicht hydrolytisch abgebauter Gelatine und einem oder mehreren Kollagenhydrolysaten bereitet wird. Gegebenenfalls können weitere Stoffe, wie z. B. weichmachende Hilfsstoffe, Tenside 55 sowie übliche Hilfsmittel und Wirkstoffe, enthalten sein.

Insbesondere wird hierbei als hydrolytisch abgebauten Gelatine Gelatine A und/oder Gelatine B mit einem Molekulargewicht von weniger als 100 000, insbesondere von 15 000 bis 100 000, verwendet. Dieser Gelatinetyp kann durch partielle saure (Typ A) oder partielle alkalische Hydrolyse (Typ B) erhalten werden oder auch als eine Mischung aus beiden vorliegen. Dieses Produkt ist eine gelbliche feste Substanz in Plättchen- oder gekörneter Form oder kann als Pulver vorliegen. Sie ist daher gut zu handhaben und bildet in Wasser ein Gel.

60 Insbesondere bevorzugt wird eine hydrolytisch abgebauten Gelatine des Typs A 80 mit einem mittleren Molekulargewicht von 16 500 und eine des Typs B 60 mit einem mittleren Molekulargewicht von 20 500.

Als Kollagenhydrolysat – welches im Gemisch mit nicht abgebauter Gelatine mit einem Molekulargewicht von mehr als 100 000, wie z. B. Typ A 250 bzw. Typ B 250, mit einem Molekulargewicht von 150 000 – 250 000 65 bzw. 130 000 – 230 000 und insbesondere Typ A 250 bzw. Typ B 250 mit einem mittleren Molekulargewicht von 213 000 bzw. 178 000, eingesetzt wird – wird ein durch saure, alkalische, enzymatische oder Druckhydrolyse aus Kollagen gewonnenes Produkt verwendet.

Diese Hydrolysate sind weiße Pulver, wasserlöslich und weisen kein Gelbildungsvermögen auf. Bevorzugt

te Produkte sind solche mit einem Molekulargewicht von weniger als 50 000, insbesondere von 400 bis 30 000 (insbesondere Gelita Collagel, mittleres Molekulargewicht 13 700). Besonders vorteilhaft sind Mischungen von nicht abgebauter Gelatine und Kollagenhydrolysat mit einem Anteil von 10 bis 90%, insbesondere von 50%, Kollagenhydrolysat.

Überraschenderweise zeigte sich, daß bei Einsatz der obengenannten Ausgangsmaterialien spongoide Systeme mit hinreichender mechanischer Festigkeit, geringer Dichte und guter Auflösungsgeschwindigkeit erhalten werden, wobei letztere gegenüber bisher bekannten Kollagenschwämmen (z. B. nur aus nicht abgebauter Gelatine A 250 bestehend) erheblich gesteigert werden kann.

Durch die Wahl geeigneter Ausgangsmaterialien bzw. der genannten Mischungsverhältnisse Kollagenhydrolysat/nicht abgebauter Gelatine kann die Auflösungsgeschwindigkeit des Systems und seine Viskosität gesteuert werden. Je nach Bedarf — z. B. bei erforderlicher langsamer Wirkstoff-Freisetzung — kann z. B. ein geringerer Anteil an Kollagenhydrolysat, z. B. 10 bis 40%, besonders geeignet sein. Umgekehrt kann bei einer erforderlichen schnellen Freisetzung des Wirkstoffs ein höherer Anteil von Kollagenhydrolysat, z. B. 41 bis 90%, oder aber auch der Einsatz von hydrolytisch abgebauter Gelatine allein besonders vorteilhaft sein.

In Tabelle I sind verschiedene Mischungsverhältnisse sowie die dazugehörigen Auflösungsgeschwindigkeiten zusammengefaßt. Die Formkörper wurden dabei wie nachfolgend geschildert hergestellt. Ihre Dichte ist — wie ersichtlich — sehr gering und kann im Bereich zwischen 9 und 30 mg/cm³ liegen.

Tabelle 1

	a	b	c	d	e	f	g	h	20
Gelatine A 250 Bloom	10,0	9,0	7,5	5,0	2,5	1,0			
Celita Collagel		1,0	2,5	5,0	7,5	9,0	10,0		25
Gelatine A 80 Bloom								10,0	
Aqua demin	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	
Dichte mg/cm ³	9,0	9,2	9,3	9,7	10,0	11,5	10,5	9,7	
Auflösung Dialyseschlauch, min	47	34	24	21	16	9	4	18	30

Die hydrolytisch abgebauten Gelatine bzw. die nicht abgebauten Gelatine und das Kollagenhydrolysat werden bei 60°C gelöst. Die abgekühlte Masse wird bei 25°C im Rührer mechanisch aufgeschäumt. Der Schaum wird in Schichten bis 2,5 cm Höhe ausgestrichen oder gegebenenfalls in Formen abgefüllt und lyophilisiert.

Zur Bestimmung der (scheinbaren) Dichte werden Prüfkörper mit den Abmessungen 4 × 4 × 1 cm zugeschnitten, vermessen und gewogen.

Um den in-vivo-Bedingungen auf Schleimhäuten, die durch ein geringes Flüssigkeitsvolumen gekennzeichnet sind, Rechnung zu tragen, wird die Auflösung der spongoiden Systeme in einem von Wasser von 37°C umgebenen Dialyseschlauch geprüft.

Wie hieraus ersichtlich, zeigen herkömmlich hergestellte Produkte (a) nur eine langsame Auflösung, während diese bei den erfindungsgemäßen Produkten (b) bis (h) sehr viel höher und je nach Mischungsgrad steuerbar ist.

Die erfindungsgemäßen Formkörper können in einfacher Weise hergestellt werden, indem das Ausgangsmaterial hydrolytisch abgebauten Gelatine bzw. nicht abgebauten Gelatine und Kollagenhydrolysat in den angegebenen Mengen in Wasser bei einer geeigneten Lösungstemperatur, etwa zwischen 30 und 80°C, insbesondere 60°C, gelöst wird. Nach dem Abkühlen dieser Lösung, die etwa 5 bis 20% an abgebauter Gelatine bzw. nicht abgebauter Gelatine und Kollagenhydrolysat enthält, wird die Lösung bei Raumtemperatur aufgeschäumt. Hierfür kann beispielsweise ein mechanischer Rührer zum Einsatz gebracht werden.

Der so bereitete Schaum wird anschließend in geeigneter Weise, z. B. in Schichten von 0,2 bis 10 cm, insbesondere 0,5 bis 2,5 cm, ausgestrichen. Er kann auch in Formen abgefüllt werden und entweder an der Luft oder durch Lyophilisation getrocknet werden.

Die erhaltenen Formsysteme, die vorzugsweise 5—99,9% nicht hydrolytisch abgebauten Gelatine bzw. abgebauten Gelatine/Kollagenhydrolysat enthalten, können dann durch Ausschneiden, Ausstanzen o. ä. bzw. durch Walzen, Pressen oder andere mechanische Einflüsse in Körper mit einer anwendungsbezogenen Gestalt überführt werden.

Gegebenenfalls können der Ausgangslösung übliche Hilfsstoffe zugesetzt werden. So sind bevorzugt Polyole, insbesondere Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol und Polyethylenglycol (Macrogol) oder deren Mischungen als Weichmacher geeignet. Auch eine Substitution eines Teils der abgebauten Gelatine bzw. der nicht abgebauten Gelatine/Kollagenhydrolysatmischung durch andere übliche Hilfsstoffe, wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethyle cellulose sowie Stärke und Stärkederivate ist möglich. Ebenso können hier auch Naturstoffe wie Alginat, Tragant, Gummi Arabicum, Galactomannan oder Xanthan, Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder Polyacrylsäure sowie Elastin und Elastinhydrolysat in Konzentrationen bis zu 40%, vorzugsweise 10%, Bestandteile der Kolloidgrundlage sein.

Ferner können auch, z. B. im Hinblick auf die erforderlichen Benetzungseigenschaften des Produktes, oberflächenaktive Tenside, insbesondere polyoxyethylierte Fettsäureether und -ester, polyoxyethylierte Sorbitanfettsäureester oder Cocoylfettsäure-veresterte Kollagenhydrolysate wie Ölsäure-verestertes Kollagenhydrolysat (ÖKH) eingesetzt werden.

Die genannten Materialien werden in den angegebenen Mengen einfach in Wasser gelöst, aufgeschäumt und

anschließend getrocknet. Insbesondere bevorzugt ist dabei die Trocknung an der Luft oder mittels Lyophilisierung. Die spongoiden Formkörper sind somit rasch reproduzierbar, aus leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien herstellbar und weisen alle erforderlichen Eigenschaften auf, um als Träger für pharmazeutische und kosmetische Wirkstoffe verwendet zu werden.

5 So können z. B. Lokalanästhetika, Desinfizientien, Antiseptika, Wundbehandlungsmittel, Antibiotika oder Chemotherapeutika, Hormone oder Vitamine eingesetzt werden, ohne daß eine Beschränkung auf diese Wirkstoffgruppen gegeben ist. Im Bedarfsfall kann eine Sterilisation unter Anwendung eines geeigneten Verfahrens durchgeführt werden. Die obengenannten Wirkstoffe werden dabei zusammen mit den anderen Ausgangsmaterialien gelöst und wie oben geschildert verarbeitet. Auf diese Weise können die Wirkstoffe — ohne weitere 10 Verfahrensschritte — in einem homogenen Verteilungszustand, nämlich vor der Trocknung durch Lösen bzw. Feinstausfällung (je nach Wirkstoff) oder Feinstdispergierung, auch in sehr geringen Mengen inkorporiert werden.

Die Anwendungsmöglichkeiten für erfindungsgemäß, insbesondere mit Wirkstoffen versehene spongoide Systeme sind vielfältig:

15 1. Anwendung in Körperhöhlen

Die spongoiden Formkörper können z. B. mit einem Zusatz an Spermiziden, Antimykotika, Antibiotika, Chemotherapeutika, Antiseptika, Desinfizientien, Wundbehandlungsmitteln, Hämostyptika, Hormonen, Milchsäure und ihrer Salze oder Döderlein-Bakterien intravaginal eingesetzt werden zur Kontrazeption gegen Mykosen, parasitäre oder unspezifische Infektionen, Entzündungen, bei Kraurosis, bei Kolpitis, zur Tamponade sowie zur Beeinflussung des Vaginalmilieus.

Sie können auch in weitere Körperhöhlen wie Nase, Ohr, Mund oder After appliziert werden, etwa bei Zusatz von Lokalanästhetika, Desinfizientien, Antibiotika, Chemotherapeutika, Antimykotika, Hämostyptika, Antihämorrhoidaltherapeutika, Antiphlogistika und Adstringentien.

2. Sonstiger lokaler Einsatz, z. B. auf der Haut oder in/auf Wunden

Die erfindungsgemäß spongoiden Systeme sind — evtl. mit einem Zuatz an geeigneten Arzneistoffen — als 30 Hämostypikum bei Wunden oder nach chirurgischen Eingriffen geeignet.

Auch als Wundaufflage, z. B. versehen mit Wirkstoffen zur Wundbehandlung, Antiseptika, Desinfizientien, Antibiotika oder Chemotherapeutika bei schlecht heilenden Wunden (z. B. Ulcera, Decubitus), Verbrennungen, nach dental-chirurgischen Eingriffen oder bei sonstigen physischen Traumatisierungen, sind die erfindungsgemäß Formkörper geeignet und lassen sich auch nach chirurgischen Eingriffen evtl. mit einem Zusatz an Wirkstoffen anwenden.

Auch als Arzneistoffabgabe-Systeme z. B. in Form von Implantaten im Körper oder in Körperhöhlen beladen mit Arzneistoffen wie Zytostatika, Ophthalmologika, Hormonen, Antibiotika, Chemotherapeutika, Antiphlogistika sind derartige spongoide Systeme einsetzbar.

40 3. Orale Applikation

Derartige spongoide Systeme können — evtl. unter Zusatz von Arzneistoffen — oral bzw. buccal appliziert werden.

45 4. Kosmetische Anwendung

Die Anwendung erfindungsgemäß spongoider Systeme im kosmetischen Bereich ist ebenfalls leicht möglich. So kann z. B. der Formkörper als plattenartige Auflage — versehen mit diversen kosmetischen Inhaltsstoffen entsprechender Wirkrichtung — zur Beeinflussung des äußeren Erscheinungsbildes eingesetzt werden.

50 Insgesamt zeigt das erfindungsgemäß, gegebenenfalls mit Wirkstoffen beladene spongoide System gegenüber bisher bekannten Formkörpern folgende Vorteile:

- Das spongoide System löst sich nach Kontakt mit Wasser bzw. Körperflüssigkeiten auf. Es ist somit nicht mehr erforderlich, das spongoide System nach der Applikation zu entfernen. Dies ist vor allem bei intravaginaler Anwendung wegen der Gefahr des Toxic-Shock-Syndroms von Bedeutung.
- Die Wirkstoffe werden vollständig freigesetzt, da das Trägermaterial sich völlig auflöst.
- Das Auflöseverhalten bzw. die Auflösungsgeschwindigkeit sind durch die Wahl der Ausgangsmaterialien steuerbar. Es resultiert eine unmittelbare und/oder remanente Verfügbarkeit des Wirkstoffes.
- Im Vergleich zu Polyurethanschwämmen erlaubt das beschriebene spongoide System eine niedrigere Dosierung. Daraus resultiert eine geringere Arzneistoffbelastung des Körpers.
- Bei der Anwendung in Körperhöhlen, auf Wunden oder bei oraler Applikation kann ohne vorheriges Tränken mit Wasser appliziert werden, wodurch ein Wirkstoffverlust durch Wasserkontakt vermieden wird.
- Durch das geringe Eigengewicht eines spongoiden Systems läßt sich bei dem günstigen Verhältnis Vehikelgewicht/Wirkstoffmenge das Leakage-Problem minimieren und die Hygienebedingungen optimieren. Dadurch sind beispielsweise intravaginal anzuwendende Präparate tageszeitunabhängig applizierbar.
- Erfindungsgemäß können die physikalischen Eigenschaften (Rückstellkraft, Festigkeit) gesteuert werden, so daß durch eine solche Beeinflussung der physikalischen Eigenschaften besonders vorteilhafte Formkörper bzw. Ausführungsformen für bestimmte Applikationen geschaffen werden können.

- Erfindungsgemäß können die Viskosität der resultierenden Lösung und damit die Wirkstoffverteilung, die Adhäsivität sowie die Kontaktzeit des Wirkstoffs am Wirkort gesteuert werden.
- Erfindungsgemäß ist die Sekretaufnahmekapazität variierbar, was sich beispielsweise bei nässenden Wunden oder bei Hämorrhoiden positiv auswirkt.
- Die verwendeten Stoffe zur Herstellung des Trägermaterials besitzen eine gute Verträglichkeit, das toxikologische Risiko ist auf ein Minimum reduziert.
- Schließlich treten auch keine Probleme bei der Abfallbeseitigung auf.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

A. Herstellung spongoider Formkörper ohne Wirkstoffe

Beispiel 1

10 g Gelatine A 80 (mittleres MW 16 500) wurden in 100 g Aqua demin bei 60°C gelöst. Die abgekühlte Masse wird bei 25°C im Rührer mechanisch aufgeschäumt. Der Schaum wird in Schichten bis zu 2,5 cm Höhe ausgestrichen oder gegebenenfalls in Formen abgefüllt und lyophilisiert.

Beispiele 2 – 27

Erfindungsgemäße Formkörper wurden nach dem in Beispiel 1 geschilderten Verfahren mit den in Tabelle II angegebenen Mengen an Ausgangsmaterialien und gegebenenfalls Hilfsstoffen hergestellt.

Dabei bedeuten:

Gelatine B 60: hydrolytisch abgebaute Gelatine, mittleres MW 20 500
Gelatine A 250: nicht abgebaute Gelatine, mittleres MW 213 000
Gelatine B 250: nicht abgebaute Gelatine, mittleres MW 178 000
Geliderm 3000: N-Cocoyl-Eiweißkondensat-Na
Tween 20: Polysorbit 20(PEG(20)-S-Monolaurat)
Cremophor S 9: Macrogolstearat 400
Brij 96: Polyoxyethylen(10)-oleylether.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle II

Beispiel	Aqua demin	abgebaute Gelatine	nicht abgebaute Gelatine/Kollagenhydrolysat	Hilfsstoffe
5				
2	ad 100	Gelatine B 60: 10,0	—	
3	ad 100	—	Gelatine A 250: 5,0 Gelita Collagel: 5,0	—
10	4	ad 100	—	Gelatine B 250: 5,0 Gelita Collagel: 5,0
15	5	ad 100	Gelatine A 80: 10,0	— Glycerol: 2,5 Geliderm 3000: 2,5
6	ad 100	Gelatine A 80: 10,0	— Sorbit: 5,0	Sorbit: 5,0
7	ad 100	Gelatine A 80: 10,0	— Geliderm 3000: 2,5	Geliderm 3000: 2,5
8	ad 100	Gelatine A 80: 10,0	— Glycerol: 2,5	Glycerol: 2,5
20	9	ad 100	Gelatine A 80: 10,0	— Propylenglycol: 2,5
10	ad 100	Gelatine A 80: 10,0	— Geliderm 3000: 2,5	Geliderm 3000: 2,5
25	11	ad 100	— Gelatine B 250: 5,0 Gelita Collagel: 5,0	PEG 400: 2,5 PEG 600: 2,5 Glycerol: 2,5 Sorbit: 2,5 Tween 20: 2,0
12	wie Beispiel 11, statt Tween 20: Cremophor S9			
13	wie Beispiel 11, statt Tween 20: Brij 96			
14	wie Beispiel 11, statt Tween 20: ÖKH			
30	15	ad 100	Gelatine A 80: 9,0	Xanthan: 1,0 Glycerol: 2,5 Sorbit: 2,5 Geliderm 3000: 2,0
35	16	wie Beispiel 15, statt Xanthan Kartoffelstärke, in kaltem Wasser dispergiert, zum Sieden erhitzt und wie geschildert eingesetzt		
17	wie Beispiel 15, statt Xanthan Natriumcarboxymethylstärke			
18	wie Beispiel 15, statt Xanthan Natriumcarboxymethylcellulose			
19	wie Beispiel 15, statt Xanthan Natriumalginat			
20	wie Beispiel 15, statt Xanthan Polyvinylpyrrolidon			
40	21	wie Beispiel 15, statt Xanthan Polyacrylsäure		
22	wie Beispiel 15, statt Xanthan Methylcellulose			
23	wie Beispiel 15, statt Xanthan Hydroxylethylcellulose			
24	wie Beispiel 15, statt Xanthan Hydroxypropylcellulose			
25	wie Beispiel 15, statt Xanthan Galactomannan			
45	26	ad 100	Gelatine B 60: 9,0	Agar: 1,0 Glycerol: 2,5 Sorbit: 2,5
50	27	wie Beispiel 26, statt Agar Tragant		
28	wie Beispiel 26, statt Agar Gummi arabicum			

B. Spongoide Formkörper mit Wirkstoffen

Beispiel 29

55 Nach der in Beispiel 1 geschilderten Weise werden die nachfolgenden Bestandteile bei 60°C gelöst, aufgeschäumt und ausgestrichen oder in Formen abgekühlt und bei Raumtemperatur an der Luft getrocknet.

Gelatine A 80 Bloom	20,0
Glycerol	10,0
Sorbit	10,0
Aqua demin	80,0
Nonoxinol 9	3,5

DE 41 19 140 A1

Beispiel 30

Es wird gemäß Beispiel 29 verfahren, die Trocknung erfolgt jedoch durch Lyophilisation:

Gelatine A 80 Bloom	10,0	5
Glycerol	2,5	
Sorbit	2,5	
Geliderm 3000	2,0	
Aqua demin	83,0	
Clotrimazol	10,0	10

Beispiel 31

Nach der Arbeitsweise gemäß Beispiel 30 wird ein spondoider Formkörper aus folgenden Bestandteilen bereitet:

Gelatine A 80 Bloom	10,0	15
Glycerol	2,5	
Sorbit	2,5	
Geliderm 3000	2,0	20
Aqua demin	83,0	
Kamilletrockenextrakt	0,1	

Patentansprüche

1. Poröser, in Körperflüssigkeiten und Sekreten löslicher spongoider Formkörper, dadurch gekennzeichnet, daß er hydrolytisch abgebaut Gelatine oder ein Gemisch von nicht hydrolytisch abgebauter Gelatine und einem oder mehreren Kollagenhydrolysaten, gegebenenfalls Weichmacher, Tenside, übliche Hilfsstoffe und Wirk- und Arzneistoffe enthält.
2. Formkörper gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die abgebauten Gelatine Gelatine A und/oder Gelatine B mit einem Molekulargewicht von weniger als 100 000 ist, die nicht abgebauten Gelatine ein Molekulargewicht von mehr als 100 000 im Gemisch mit einem oder mehreren Kollagenhydrolysaten mit einem Molekulargewicht von weniger als 50 000 ist.
3. Formkörper gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kollagenhydrolysat ein Molekulargewicht von 400 bis 30 000 aufweist.
4. Formkörper gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß er 5% bis 99,9% einer hydrolytisch abgebauten Gelatine bzw. einer Mischung aus nicht hydrolytisch abgebauter Gelatine und Kollagenhydrolysat enthält.
5. Formkörper gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung aus nicht hydrolytisch abgebauter Gelatine/Kollagenhydrolysat 10 bis 90%, vorzugsweise 50% Kollagenhydrolysat enthält.
6. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher aus der Polyolreihe, wie insbesondere Glycerol, Sorbitol, Propylenglykol, Polyethylenglycol sowie deren Mischungen, ausgewählt ist.
7. Formkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Tensid ausgewählt ist aus polyoxyethylierten Fettsäureethern oder -estern, polyoxyethylierten Sorbitanfettsäureestern oder Fettsäureveresterten Kollagenhydrolysaten.
8. Verfahren zur Herstellung eines Formkörpers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man hydrolytisch abgebaut Gelatine oder ein Gemisch von nicht hydrolytisch abgebauter Gelatine und einem oder mehreren Kollagenhydrolysaten, gegebenenfalls unter Zusatz von Weichmachern, Tensiden sowie üblichen Hilfsstoffen sowie Wirk- und Arzneistoffen in Wasser löst, aufschlämt und anschließend trocknet.
9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als hydrolytisch abgebaut Gelatine Gelatine A und/oder Gelatine B mit einem Molekulargewicht von weniger als 100 000 und als nicht hydrolytisch abgebaut Gelatine Gelatine A und/oder B mit einem Molekulargewicht von mehr als 100 000 im Gemisch mit einem oder mehreren Kollagenhydrolysaten mit einem Molekulargewicht von weniger als 50 000 verwendet.
10. Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher Polyole, insbesondere Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol, Macrogole sowie deren Mischungen verwendet werden.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Tenside polyoxyethylierte Fettsäureether und -ester, polyoxyethylierte Sorbitanfettsäureester oder Fettsäure-veresterte Kollagenhydrolysate verwendet werden.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als übliche Hilfsstoffe Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Stärke und Stärkederivate, insbesondere hydrolytisch oder thermisch vorbehandelte Stärke, Alginate, Tragant, Gummi Arabicum, Galactomannane, Xanthan, Agar, Polyvinylpyrrolidon und Polyacrylsäure sowie Elastin und Elastinhydrolysat als Bestandteile der Kolloidgrundlage verwendet werden.

DE 41 19 140 A1

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung mittels Lyophilisierung oder an der Luft erfolgt.

14. Verwendung eines Formkörpers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 als Trägersystem für Wirkstoffe zur Herstellung eines therapeutischen oder kosmetischen Mittels für die extrakorporale, intravaginale, intrarectale, orale oder perorale Applikation.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65